

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEUTSCHES
PATENTAMT

(21) Aktenzeichen: P 37 08 080.1
(22) Anmeldetag: 12. 3. 87
(23) Offenlegungstag: 24. 9. 87

C 07 D 335/08
A 61 K 31/35
A 61 K 31/38
A 61 K 7/40
A 61 K 31/70
A 61 K 31/385
C 07 D 521/00
// A 61 K 31/445,
31/495, 31/535, 31/40,
45/05, C 07 D 285/08

DE 37 08 080 A 1

(24) Unionspriorität: (25) (26) (27)
12.03.86 LU 86351

(28) Anmelder:
L'Oréal, Paris, FR

(29) Vertreter:
Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem.
Dr.jur. Dr.rer.nat.; Marx, L., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

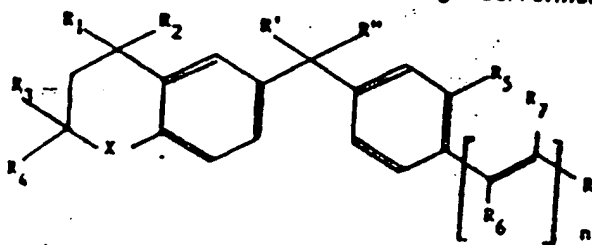
(30) Erfinder:

Maignan, Jean, Tremblay les Gonesse, FR; Lang,
Gérard, Saint Gratien, FR; Malte, Gérard, Villiers sur
Morin, FR; Restle, Serge, Aulnay-Sous-Bois, FR;
Shroot, Braham, Antibes, FR

(31) Benzopyranyl- und Benzothiopyranyl-Verbindungen der Benzoesäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre
Verwendung in der Kosmetik und in der Human- und Veterinärmedizin

Benzopyranyl- und Benzothiopyranyl-Verbindungen der
Benzoesäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Ver-
wendung in der Kosmetik und in der Human- und Veterinär-
medizin.

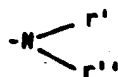
Die vorliegende Erfindung beschreibt aromatische Benzop-
yranyl- und Benzothiopyranyl-Verbindungen der Formel:



worin
n 0 oder 1 ist,
X-O-, -S-, -S- oder -S-
O O O

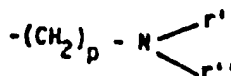
bedeutet
R' ein Wasserstoffatom, einen Hydroxyrest, einen Alkyl-
rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Aroylrest mit 1
bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen NH₂-Rest bedeutet,
R'' ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen bedeutet oder
R' und R'' bilden zusammengenommen einen Rest OXO
(-O), Methano (-CH₂) oder Hydroxy-imino (=N-OH-),

R-CH₂OH oder den Rest -COR₂ bedeutet; worin
R₂ ein Wasserstoffatom, einen Rest -OR₂ oder



bedeutet, wobei

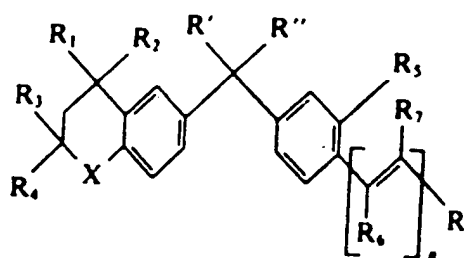
R₂ ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten
Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen Mono-
oder Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls substitu-
ierten Aryl- oder Arylrest, oder einen Zuckerrest oder
auch einen Rest



bedeutet, worin
p 1, 2 oder 3 ist,

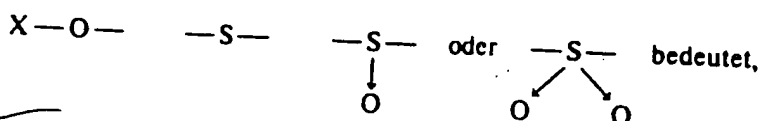
R' und R'', die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoff-
atom, einen Niedrigalkylrest, einen gegebenenfalls durch
ein Heteroatom unterbrochenen Monohydroxyalkylrest,
oder einen Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls sub-
stituierten Aryl- oder Benzylrest, einen Aminosäurerest oder
einen aminierten Zuckerrest bedeuten oder zusammen einen

1. Aromatische Benzopyranyl und Benzothiopyranyl Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:

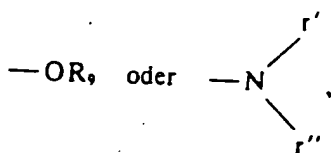


(I)

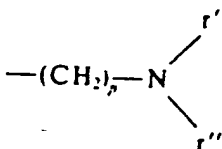
worin
n 0 oder 1 bedeutet



R' ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder NH₂-Rest bedeutet,
R'' ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
R' und R'' bilden zusammen genommen einen OXO (=O), Methano (=CH₂) oder Hydroxyimino (=N-OH) Rest,
R den Rest -CH₂OH oder -COR₉ bedeutet; worin
R₉ ein Wasserstoffatom, einen Rest.



R₉ ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aralkylrest, oder einen Zuckerrest oder auch den Rest:



bedeutet, worin
p 1, 2 oder 3 ist,

r' und r'', die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen Monohydroxyalkylrest, oder einen Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Benzylrest, einen Aminosäurerest oder einen aminierten Zucker bedeuten oder zusammen einen Heterozyklus bilden,
R₁, R₂, R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, bedeuten ein Wasserstoffatom oder einen Niedrigalkylrest,

R₅, R₆ und R₇ bedeuten ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest oder wenn n = 1, können R₅ und R₇ zusammen mit dem Benzolkern einen Naphthalinring bilden (R₅-R₇ = -CH=CH-),
sowie die Salze der Verbindungen der Formel (I) und ihre geometrischen und optischen Isomere.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I, wenn sie in Form ihrer Salze vorliegen, es sich dabei um ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder auch Zink oder ein organisches Amin oder auch ein organisches Säure- oder Mineralsalz handelt.

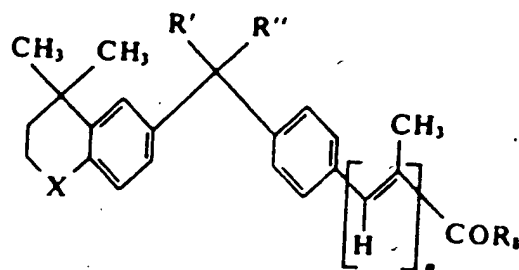
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Niedrigalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen aus der Gruppe Methylrest, Ethylrest, Isopropylrest, Butyl- und t-Butylrest gewählt wird.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Monohydroxyalkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ein 2-Hydroxyethylrest, 2-Hydroxypropylrest oder ein 2-Hydroxyethoxyethylrest ist.

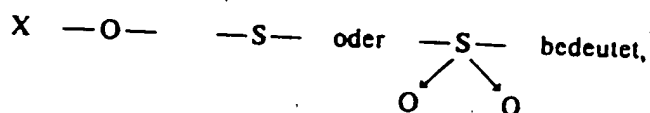
5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyhydroxyalkylrest ein 2,3-Dihydroxypropylrest, 1,3-Dihydroxypropylrest oder in Pentaerythritolrest ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arylrest ein gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitrogruppe, einen Niedrigalkylrest, -CF₃ oder -COOH substituierter Phenylrest ist.

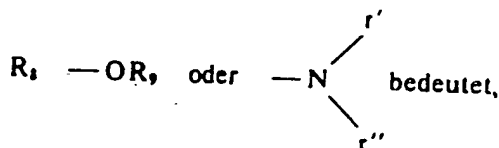
- nin oder Methionin-abgeleiteter Rest ist.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Zuckerrest ein von α oder β -Ala-Erythrose oder Galactose abgeleiteter Rest ist.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der aminierte Zuckerrest ein von Glukosamin, Galaktosamin oder Mannosamin abgeleiteter Rest ist.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste r' und r'' zusammen genommen einen heterocyclischen Ring aus der Gruppe Piperidinrest, Piperazinrest, Morpholinrest, Pyrrolidinrest oder (2-Hydroxyethyl)-4-piperazinrest bilden.
11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:



worin:
 n 0 oder 1 bedeutet



R' und R'' zusammen genommen einen Oxorest bilden oder R' einen Hydroxylrest und R'' ein Wasserstoffatom bedeutet, und

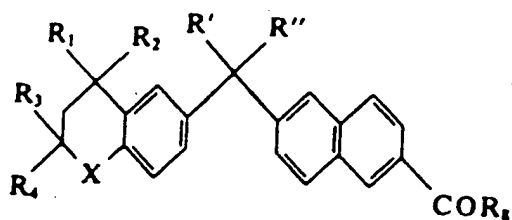


R_2 ein Wasserstoffatom oder einen Niedrigalkylrest bedeutet,
 r' ein Wasserstoffatom bedeutet und

r'' einen Niedrigalkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet.

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (II) n 1 ist.

13. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:



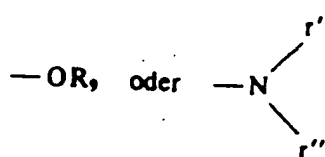
worin:

$X - O -$ oder $-S -$ bedeutet,

R' und R'' zusammen genommen einen Oxorest bilden oder R' ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxylrest bedeutet und R'' ein Wasserstoffatom bedeutet,

R_1 und R_2 die gleich sind, (i) einen Methylrest bedeuten und in diesem Fall R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom bedeuten oder (ii) ein Wasserstoffatom bedeuten und in diesem Fall R_3 und R_4 einen Methylrest bedeuten,

R_5 ein Wasserstoffatom, den Rest



bedeutet,

r' ein Wasserstoffatom bedeutet und

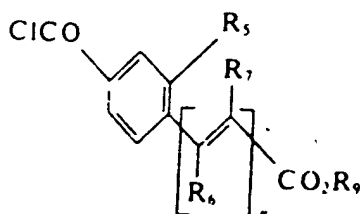
r'' einen Niedrigalkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (III) R_1 und R_2 gleich sind und einen Methylrest bedeuten und R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom bedeuten.

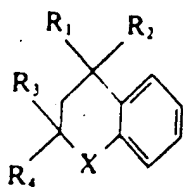
15. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-methyl-benzoat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzamid,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-methyl-benzoat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-1,1-dioxid-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid,
- (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carboxamid,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carbinol,
- trans-(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-2-formyl-naphthalin,
- trans-(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl- α -methyl-ethylcinnamat,
- N-Ethyl-trans-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl- α -methyl-zimtsäure,
- trans-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl- α -methyl-zimtsäureamid],
- trans-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]- α -methyl-ethylcinnamat,
- trans-[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]- α -methyl-zimtsäure,
- [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-hydroxymethyl]-4-carbonyl- α -methyl-zimtsäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]-6-naphthalin-2-carbonsäure,
- [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-hydroxymethyl]-4-benzoat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan,

16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem organischen Lösungsmittel unter Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion ein Halogenid, wie ein Säurechlorid der Formel

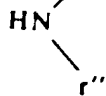


mit einem gegebenenfalls substituierten Chroman oder Thiochroman der folgenden Formel umsetzt:



worin bedeuten:

X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 , die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, R_6 ein Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, und n 0 oder n 1 ist und im letzteren Fall bilden R_5 und R_7 zusammengekommen mit dem Benzolkern einen Naphthalinring (R_5 und R_7 = $-\text{CH}=\text{CH}-$), den man, falls erforderlich, durch Verseifung des erhaltenen Ketoesters in die entsprechende Ketosäure und in einer folgenden Umsetzung der Ketosäure in das entsprechende Amid durch Einwirkung eines Amins der Formel:



weiterbehandelt, wobei in der Formel r' und r'' die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, oder in einer folgenden Umsetzung die Ketosäure in die Hydroxysäure oder in ein Diol und gegebenenfalls das Diol zum entsprechenden Ketoaldehyd oxidiert.

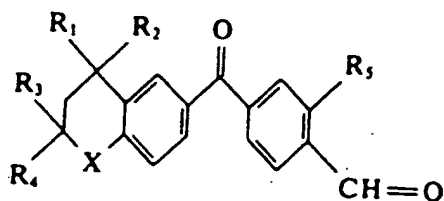
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Friedel-Crafts-Reaktion in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder wasserfreiem Zinkchlorid in 1,2-Dichlorethan bei einer Temperatur zwischen 0 und 25°C unter Rühren durchführt.

18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung des Amids in Gegenwart von N,N-Carbonyldiimidazol erfolgt.

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion der Ketosäure in die entsprechende Hydroxysäure in Gegenwart von Natriumborhydrid in THF durchführt.

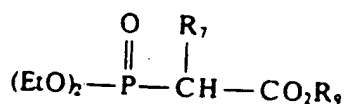
20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Ketoaldehyd durch Oxidation des Diols mittels Pyridiniumchlorchromat erhält, wobei das entsprechende Diol aus einer Reduktionsreaktion der Ketosäure in Gegenwart von Lithiumaluminiumhydrid erhalten wird.

21. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin $n = 1$ und $R_5 - R_7$ ungleich $-\text{CH}=\text{CH}-$ ist, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ketoaldehyd, wie in Anspruch 16 und 20 erhalten, und der der folgenden Formel entspricht



worin bedeuten:

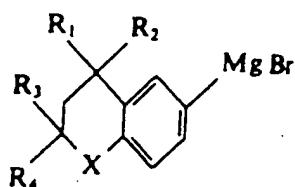
R_1 bis R_5 und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 aufweisen, mit einem Phosphonoacetat der Formel



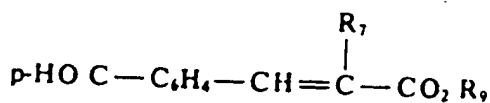
worin bedeuten:

R_7 die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzt und R_8 ein Alkylrest ist, in Gegenwart von Natriumhydrid in THF, umsetzt und daß man den unter üblichen Reaktionsbedingungen erhaltenen ungesättigten Ketoester behandelt, um den Zugang zu den verschiedenen Definitionen der Reste der Formel (I) nach Anspruch 1 zu ermöglichen.

22. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), worin $n = 1$, $R_5 - R_7 \neq -\text{CH}=\text{CH}-$, $R' = \text{OH}$ und $R'' = \text{H}$, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Organomagnesium der Formel:



mit einem 4-Formyl-alkylcinnamat der Formel:



worin X , R_1 bis R_4 und R_7 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, umsetzt und den unter üblichen Reaktionsbedingungen erhaltenen ungesättigten Hydroxyester einer Behandlung unterwirft, um den Zugang zu den verschiedenen Bedeutungen der Reste der Formel (I) nach Anspruch 1 zu ermöglichen.

23. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 15 enthält.

24. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer täglichen Dosis von 0,01 µg/kg bis 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht wird.

25. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem für die orale, enterale, parenterale, topische oder für die Verabreichung in das Auge geeigneten Trägerstoff mindestens eine Verbindung

26. Zubereitung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer für die topische Verabreichung oder für die Verabreichung in das Auge geeigneten Form vorliegt und 0,0001 bis 5 Gew.-% einer Verbindung der Formel (I) und vorzugsweise 0,001 bis 1 Gew.-% enthält.

27. Kosmetische Zubereitung zur Körper- und Haarpflege, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem kosmetisch geeigneten Träger mindestens eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 15 enthält.

28. Kosmetische Zubereitung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der Formel (I) in einer Konzentration zwischen 0,0001 und 2 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,001 und 1 Gew.-%, enthält.

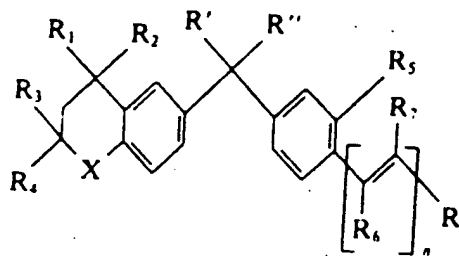
Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue aromatische Benzopyranyl- und Benzothiopyranyl-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin und in der Kosmetik.

Die neuen Verbindungen finden eine Anwendung in der topischen und systemischen Behandlungen von dermatologischen Erkrankungen, deren Ursache in einer Störung der Keratinisation (Differenzierung — Proliferation) liegt, bei dermatologischen Krankheiten oder anderen Erkrankungen mit entzündlichen und/oder immunoallergischen Anteilen, und bei Degenerationserkrankungen des Bindegewebes; sie besitzen weiterhin eine Antitumor- Aktivität. Weiterhin können diese Verbindungen in einer atopischen Behandlung, wie der Haut oder Atemwege und der rheumatoiden Psoriasis verwendet werden. Sie besitzen u. a. eine vorteilhafte bakterizide Wirkung auf die in der Akne implizit vorhandenen Keime.

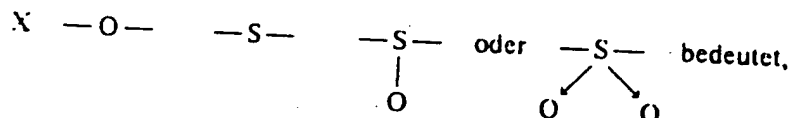
Sie finden gleicherweise Anwendung auf dem Gebiet der Ophtalmologie, insbesondere zur Behandlung von Corneopathien.

Die erfindungsgemäßen aromatischen Benzopyranyl- und Benzothiopyranyl-Verbindungen werden durch die folgende allgemeine Formel dargestellt:



①

worin
n 0 oder 1 bedeutet

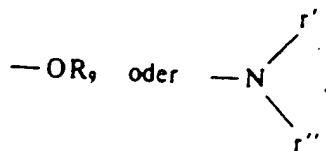


R' ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder NH_2 -Rest bedeutet,
R'' ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Aryloxyrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet.

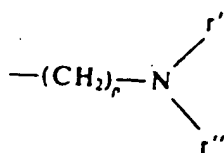
R' und R'' bilden zusammengenommen einen Oxy- (—O—) oder

Rest, den Rest —CH₂OH oder COO—

R den Rest $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{COR}_8$ bedeutet; worin R_8 ein Wasserstoffatom, einen Rest



R₉ ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aralkylrest, oder einen Zuckerrückrest oder auch den Rest:



bedeutet, worin

... die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochenen M nohydroxyalkylrest, oder einen Polyhydroxyalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Benzylrest, einen Aminosäurerest oder einen aminierten Zucker bedeuten oder zusammen einen Heterozyklus bilden,

R_1, R_2, R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, bedeuten ein Wasserstoffatom oder einen Niedrigalkylrest, R_5, R_6 und R_7 bedeuten ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest oder wenn $n = 1$, können R_5 und R_7 zusammen mit dem Benzolkern einen Naphtalinring bilden ($R_5 - R_7 = -CH=CH-$), sowie die Salze der Verbindungen der Formel (I) und ihre geometrischen und optischen Isomere.

Unter einem Niedrigalkylrest wird ein Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Butyl- und t-Butylrest verstanden.

Unter einem M nohydroxyalkylrest wird ein Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein Rest 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxypropyl-, oder 2-Hydroxyethoxyethyl verstanden.

Unter einem Polyhydroxyalkylrest wird ein Rest, der 3 bis 6 Kohlenstoffatome und 2 bis 5 Hydroxylgruppen enthält, wie die Reste 2,3-Dihydroxypropyl, 1,3-Dihydroxypropyl oder der Pentaerithritolrest, verstanden.

Unter einem Arylrest wird ein gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitrogruppe, einen Niedrigalkylrest, $-CF_3$ oder $-COOH$ substituierter Phenylrest verstanden.

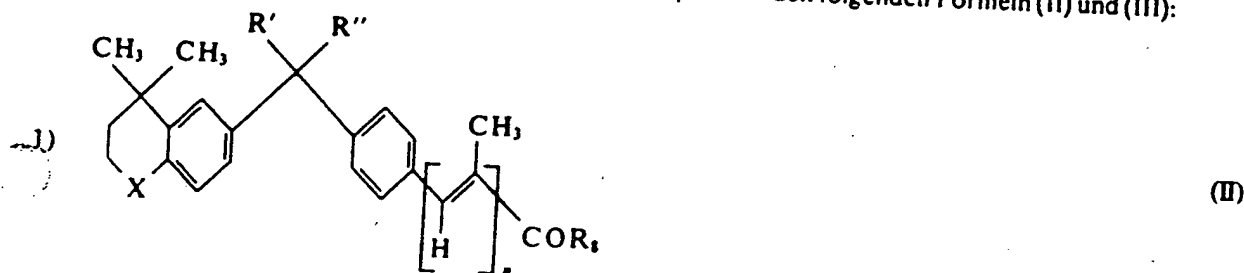
Unter einem Aminosäurerest wird ein z. B. von α - oder β -Alanin oder Methionin abgeleiteter Rest verstanden.

Unter einem Zuckerrest wird ein beispielsweise von Glukose, Mannose, Erithrose oder Galaktose abgeleiteter Rest verstanden.

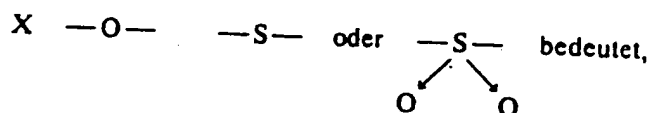
Unter einem aminierten Zuckerrest wird ein von Glukosamin, Galaktosamin oder Mannosamin abgeleiteter Rest verstanden.

Wenn die Reste r' und r'' zusammengekommen einen Heterozyklus bilden, ist dieser vorzugsweise ein Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Pyrrolidino- oder (2-Hydroxyethyl)-4-piperazino-Rest. Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Salze vorliegen, können diese die Alkali oder Erdalkalimetallsalze oder auch Zinksalze oder auch von einem organischen Amin, wenn dieses mindestens eine freie Säurefunktion trägt, als auch die Salze einer Mineralsäure oder organischen Säure, insbesondere die Chlorhydrate, Bromhydrate oder Citrate sein, wenn diese mindestens eine Aminofunktion besitzen.

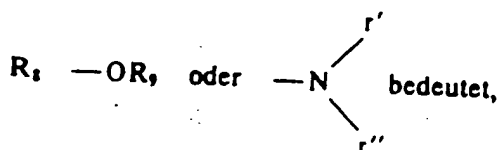
Die erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen entsprechen den folgenden Formeln (II) und (III):



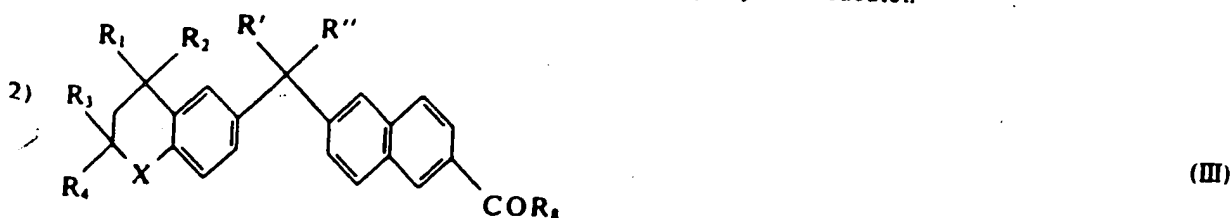
worin:
n 0 oder 1 bedeutet



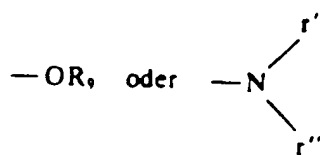
R' und R'' zusammengekommen einen Oxorest bilden oder R' einen Hydroxylrest und R'' ein Wasserstoffatom bedeutet, und



R_5 ein Wasserstoffatom oder einen Niedrigalkylrest bedeutet,
 r' in Wasserstoffatom bedeutet und
 r'' einen Niedrigalkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet.



X — O — oder — S — bedeutet,
 R' und R'' zusammengekommen einen Oxorest bilden oder R' ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxylrest bedeutet und R'' ein Wasserstoffatom bedeutet,
 R₁ und R₂, die gleich sind, (i) einen Methylrest bedeuten und in diesem Fall R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom bedeuten oder (ii) ein Wasserstoffatom bedeuten und in diesem Fall R₁ und R₂ einen Methylrest bedeuten,
 R₃ ein Wasserstoffatom, den Rest



bedeutet,
 worin R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Niedrigalkylrest bedeutet,
 r' ein Wasserstoffatom bedeutet und
 r'' einen Niedrigalkylrest oder einen Mono- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet.

Die besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (III) sind die folgenden, worin R₁ und R₂ gleich sind und einen Methylrest bedeuten und R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom bedeuten.

Unter den Verbindungen der Formel (I) kann man insbesondere die folgenden anführen:

- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-methyl-benzoat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzamid,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-methyl-benzoat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-1,1-dioxid-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid,
- (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat,
- (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid,
- N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carboxamid,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carbinol,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-2-formyl-naphthalin,
- trans-(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-α-methyl-ethylcinnamat,
- N-Ethyl-trans-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-α-methyl-zimtsäure,
- trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]-α-methyl-ethylcinnamat,
- trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]-α-methyl-zimtsäure,
- trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-α-methyl-zimtsäure,
- [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-hydroxymethyl]-6-naphthalin-2-carbonsäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl-methylbenzoat,
- [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-hydroxymethyl]-4-benzoesäure und
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan,

insbesonders bevorzugt von den obengenannten Verbindungen sind die folgenden:

- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure und ihre Ester und Amide,
- (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß dem folgenden Reaktionsschema:

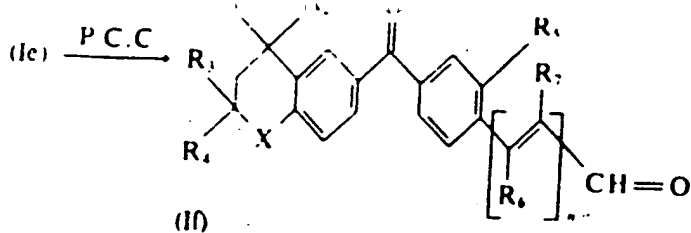


(2) $n = 0$

(3) $n = 1$

(3) $n = 1$ und $R_5 - R_7 = -CH=CH-$





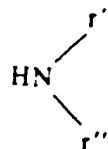
Das Säurechlorid von 4-Alkoxycarbonyl-2-benzoesäure (2) erhält man ausgehend von einem Paraffinalkylbenzoat, das in die entsprechende Säure mit Hilfe des Jones Reagenzes oxidiert wird, anschließend überführt man in das Säurechlorid mittels Thionylchlorid gemäß den bekannten Verfahren zur Herstellung von Säurechloride.

Das Chlorid von 6-Alkoxycarbonyl-naphthalin-2-carbonsäure (3) erhält man durch Reaktion von Thionylchlorid mit 6-Alkoxy-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure, die man durch eine Monoverseifung von 2,6-Alkyl-naphthalindicarboxylat (käufliches Produkt) erhält.

Die substituierten Chroman- und Thiochromanderivate, insbesondere die 2,2-Dimethylderivate (Verbindungen der Formel (I) mit $X = -O-$ oder $-S-$, $R_1 = R_2 = H$ und $R_3 = R_4 = -CH_3$) und das 4,4-Dimethylderivat (Verbindung der Formel (I) mit $X = -O-$ oder $-S-$, $R_1 = R_2 = -CH_3$ und $R_3 = R_4 = H$) werden nach dem in J. Med. Chem (1984) 27, 1516–1531 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Kondensationsreaktion des 4-Alkoxycarbonyl-2-benzoesäurechlorids (2) oder des 6-Alkoxycarbonyl-naphthalin-2-carbonsäurechlorids (3) mit dem gegebenenfalls substituierten Chroman oder Thiochroman (I) führt man unter den üblichen Bedingungen der Friedel-Crafts Reaktion durch, d. h. in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder wasserfreiem Zinnchlorid in 1,2-Dichlorethan bei einer Temperatur zwischen 0 und 25°C unter Rühren.

Ausgehend vom Keto-Ester (Ia) gelangt man durch Verseifung zur entsprechenden Keto-Säure (Ib), die anschließend in das Amid der Formel (Ic) durch Umsetzung mit einem Amin der Formel



(r' und r'' weisen die vorhin gegebene Bedeutung auf) in Gegenwart von N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), überführt werden kann.

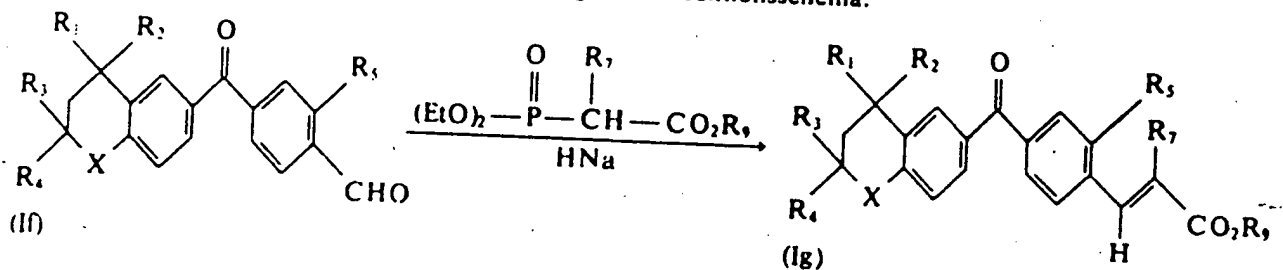
Wenn R_9 einen Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkylrest bedeutet, ist es vorzuziehen, die Keto-Säure (Ib) ausgehend vom Methylester (Ia) ($R_4 = -CH_3$) herzustellen und anschließend die so erhaltene Keto-Säure in einen Keto-Ester eines Mono- oder Polyalkohols, ausgewählt nach bekannten Verfahren, zu überführen.

Ausgehend von der Keto-Säure (Ib), erlaubt die Reduzierung durch Natriumborhydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie THF, die Überführung in den sekundären Alkohol (Id) und die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid der Keto-Säure (Ib) ermöglicht die Überführung in das Diol (Ie).

Durch Oxidation des Diols (Ie) mittels Pyridiniumchlorchromat (PCC) erhält man den Keto-Aldehyd (If).

Die Keto-Aldehyde (If), worin $n = 0$, bilden die Ausgangsprodukte zur Synthese der Verbindungen der Formel (I), worin $n = 1$ ist und $R_3 - R_7 \neq -CH=CH-$.

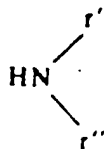
Diese Verbindungen erhält man gemäß dem folgenden Reaktionsschema:



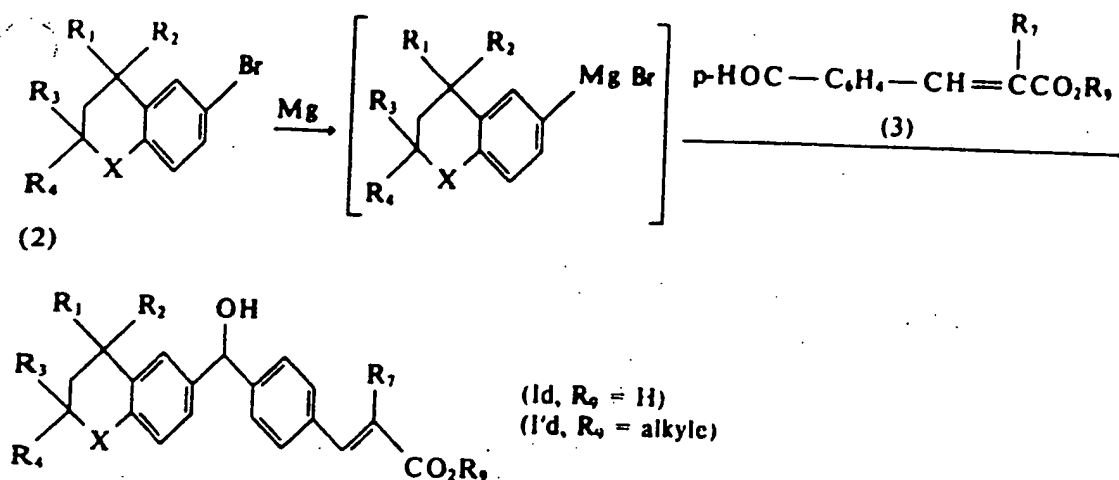
$R_9 = \text{Alkyl}$

Die Wittig-Horner Reaktion des Keto-Aldehyds (If) mit Phosphonoacetat, substituiert oder unsubstituiert, führt man in Gegenwart von Natriumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie THF, durch.

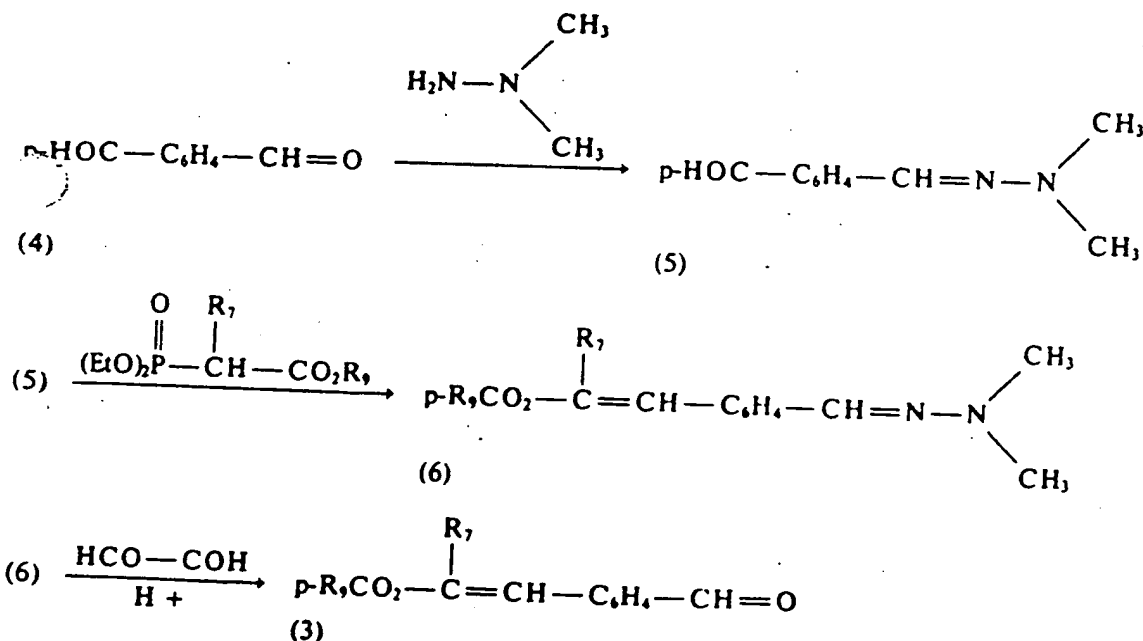
Der erhaltene ungesättigte Keto-Ester (Ig) kann anschließend vorzugsweise in die entsprechende Säure, anschließend in das Amid durch Umsetzung mit einem Amin der Formel



Die Hydroxysäuren der Formel (Id) und die entsprechenden Hydroxyester (I'd), worin $n = 1$, und $R_5 = R_6 = H$, können durch Umsetzung einer Organomagnesiumverbindung, ausgehend vom Bromderivat (2) in 6-Stellung mit einem Alkyl-4-formylcinnamat (3) gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



Die Alkylformylcinnamate (3) werden ausgehend von käuflichem Terephthalaldehyd (4) erhalten, wobei eine der Aldehydfunktionen in Form des Dimethylhydrazons geschützt ist. Der so erhaltenen Aldehyd (5) wird anschließend mit einem Alkylphosphonoacetat unter Bedingungen der Wittig-Horner Reaktion kondensiert und die geschützte Aldehydfunktion dann im sauren Milieu durch Austausch mit Glyoxal freigesetzt, um ein Alkyl-para-formylcinnamat (3) zu erhalten.



Die Verbindungen der Formel (I), worin $R' = R'' = H$ werden durch Reduktion der Ketonderivate mit Zink in Essigsäure in Gegenwart des Säurechlorids erhalten.

Selbstverständlich müssen die Reduktionsreaktionen des Carbonyls mit der Natur der Reste R und X verträglich sein. Gabe ebenfalls kann es wünschenswert sein, für einen Schutz zu sorgen, obwohl die Reduktion des Carbonyls keine Schwierigkeiten aufwirft, wenn $R = -\text{CO}_2\text{H}$ und $X = -\text{O}-$ oder $-\text{S}-$.

Die Acyloxyderivate der Verbindungen der Formel (I) ($R' = \text{C}_1-\text{C}_4$ Acyloxy und $R'' = H$) werden durch Umsetzung einer aktivierten Säureform wie ein Anhydrid oder ein Säurechlorid, mit einer Verbindung der Formel (I), worin $R' = \text{OH}$ und $R'' = H$, erhalten.

Die Alkoxyderivate der Verbindungen der Formel (I) ($R' = \text{C}_1-\text{C}_4$ Alkoxy und $R'' = H$) werden ebenfalls ausgehend von den Verbindungen der Formel (I) ($R' = \text{OH}$ und $R'' = H$) nach bekannten Verfahren erhalten.

Zur Herstellung der Acyloxy- und Alkoxyderivate ist es vorzuziehen, daß der Rest R eine Ester-, Säure- oder Aldehydfunktion ist.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Arzneimittel mit den Verbindungen der Formel (I) wie vorstehend definiert.

Die Verbindungen sind im Inhibitionstest der Ornithin Decarboxylase nach Induktion durch "tape stripping" bei der nackten Ratte aktiv (M. Bouclier et coll., Dermatologica 169, Nr. 4, 1984). Dieser Test ist zur Messung der

Die Verbindungen sind insbesondere geeignet zur Behandlung von dermatologischen Krankheiten, die auf einer Keratinisierungsstörung (Differenzierung-Proliferation) beruhen, ebenso wie bei dermatologischen Krankheiten oder anderen Krankheiten, die einen entzündlichen und/oder immunoallergischen Komponente beinhalten, insbesondere:

- der gewöhnlichen Akne, polymorph oder durch Mitesser verursacht, die Altersakne, die Sonnenakne und die Medikamentenakne und die Berufsakne,
- ausgedehnter und/oder schwerer Formen der Psoriasis und anderer Komplikationen in der Keratinisation und insbesondere der Ichthyosen und der ichthyosiformen Zustände,
- der Darier-Krankheit,
- der Handflächen-Fußsohlen-Keratodermien,
- der Leukoplasien und leukoplasiformen Zustände, der Hautflechte,
- aller gutartigen oder bösartigen schweren oder großflächigen Hautwucherungen.

Sie sind in gleicher Weise aktiv in der Behandlung von Tumoren, der rheumatischen Psoriasis, den Atopien der Haut oder des Respirationstraktes, ebenso wie bei bestimmten ophthalmologischen Problemen die Corneopathien betreffen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I) wie vorstehend definiert, oder eines ihrer Salze oder eines ihrer Isomeren enthält.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine neue Arzneimittelzubereitung, insbesondere zur Behandlung der vorhin genannten Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem pharmazeutisch verträglichen Trägermittel mindestens eine Verbindung der Formel (I) und/oder eines ihrer Salze und/oder eines ihrer Isomere enthält.

Die erfindungsgemäße Zubereitungen werden im allgemeinen in einer täglichen Dosis im Bereich von 0,01 µg/kg bis 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Als Träger für die Zubereitungen kann jeder geeignete Träger verwendet werden, wobei die aktive Verbindung entweder gelöst oder dispergiert im Vehikulum vorliegt.

Die Verabreichung kann auf enteralem, parenteralem und topischem Weg oder durch das Auge erfolgen. Für die enterale Verabreichung können die Arzneimittel in Form von Tabletten, Gelatine-Kapseln, Dragees, Sirupen, Suspensionen, Lösungen, Pulvern, Granulas und Emulsionen vorliegen. Für die parenterale Verabreichung können die Zubereitungen in Form von Lösungen oder Suspensionen für die Perfusion oder für die Injektion vorliegen.

Für die topische Verabreichung können die pharmazeutischen Zubereitungen auf Basis der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Salben, Tinkturen, Cremes, Pomaden, Kissen, getränkten Tampons, Lösungen, Lotionen, Gelen, Sprays oder auch Suspensionen vorliegen.

Die Zubereitungen für die topische Verabreichung können sowohl in wasserfreier Form als auch in wässriger Form gemäß der klinischen Indikation vorliegen.

Für den Verabreichungsweg in das Auge liegen sie grundsätzlich als Augentropfen vor.

Die Zubereitungen für die topische Verabreichung oder für die Zubereitung in das Auge enthalten 0,0001 bis etwa 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (I) wie vorstehend definiert und vorzugsweise 0,001 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) finden gleichfalls eine Anwendung auf dem Gebiet der Kosmetik, besonders in der Körper- und Haarhygiene und insbesondere in der Behandlung der Haut mit einer Tendenz zur Akne, für das Wachstum von Haaren, gegen Haarausfall, zur Bekämpfung des fettigen Aussehens der Haut oder der Haare, zum Schutz gegen die nachteiligen Wirkungen der Sonne oder in der Behandlung von physiologisch trockener Haut.

Gegenstand der Erfindung ist daher in gleicher Weise eine kosmetische Zubereitung, die in einem kosmetisch verträglichen Trägerstoff mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze und/oder eines ihrer Isomere enthält, wobei die Zubereitung insbesondere in Form einer Lotion, eines Gels, einer Seife, eines Shampoos oder einer Creme vorliegt.

Die Konzentration der Verbindung der Formel (I) in den kosmetischen Zubereitungen beträgt zwischen 0,0001 und 2 Gew.-% und vorzugsweise zwischen 0,001 und 1 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und kosmetischen Zubereitungen können inerte Zusätze oder auch pharmakodynamisch oder kosmetisch aktive Zusätze und insbesondere Hydratisierungsmittel wie thiamorpholinon und seine Derivate oder Harnstoff, antiseborrhoische Mittel wie S-Carboxymethylcystein, S-Benzyl-cysteamine und ihre Derivate, Tioxolon oder Benzoylperoxyd, Antibiotika wie Erythromycine und seine Ester, Neomycin oder Tetracycline und 4,5-Polymethylen-3-isothiazolone; Stoffe, welche das Haarwachstum begünstigen, wie "Minoxidil" (2,4-Diamino-6-piperidino-pyrimidin-3-oxyl) und seine Derivate, Diazoxid (7-Chlor-3-methyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd) und Phenytoin (5,5-Diphenylimidazolin-2,4-dion); steroidale und nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanzen; Carotinoide und insbesondere β -Carotin, Antipsoriasis-mittel, wie Anthralin und seine Derivate, Eicosa-5,8,11,14-tetra- und -5,8,11-Triensäuren, ihre Ester und ihre Amide, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können auch Mittel zur Verbesserung des Geschmacks, Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Feuchtigkeit regulierende Mittel, pH-Wert regulierende Mittel, den osmotischen Druck regulierende Mittel, Emulgiermittel, UV-A und UV-B Filtermittel, Antioxidantien wie α -Tocopherol, Butylhydroxy-anisole oder Butylhydroxy-toluol enthalten.

Die Erfindung wird nachstehend anhand mehrerer Beispiele zur Herstellung der erfindungsgemäßen aktiv

erläutert, ohne darauf jedoch beschränkt zu sein.

Beispiel A

Herstellung des Chlorids von 4-Methoxycarbonyl-benzoesäure

a) 4-Methoxycarbonyl-benzoesäure:

Zu einer Lösung von 20 g 4-Formyl-methylbenzoat in 150 cm³ Aceton gibt man tropfenweise eine Lösung, die 30 g Kaliumbichromat in 150 cm³ Wasser und 27 cm³ konzentrierte Schwefelsäure enthält, zu. Man rührt für 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Abdampfen des Acetons bei vermindertem Druck extrahiert man die Reaktionsmischung mit Ethylacetat. Die organische Phase trocknet man über Magnesiumsulfat, anschließend konzentriert man. Man erhält 11 g 4-Methoxycarbonyl-benzoesäure im Rohzustand, die man in Ethylacetat umkristallisiert. Die Kristalle filtriert man ab und trocknet sie. Der Schmelzpunkt beträgt 222°C. Das ¹H NMR Spektrum entspricht der erwarteten Struktur.

b) Chlorid der 4-Methoxycarbonyl-benzoesäure

Eine Suspension von 5 g der vorstehenden Säure in 50 cm³ Thionylchlorid wird für 3 Stunden bei 40°C gehalten. Bei Beendigung der Reaktion ist das Reaktionsgemisch homogen, anschließend konzentriert man die Lösung unter vermindertem Druck. Das erwartete Säurechlorid kristallisiert in Form von rosafarbenen Plättchen. Die Ausbeute ist quantitativ. Der Feststoff wird direkt zur Kondensationsreaktion verwendet.

Beispiel B

Herstellung von Ethyl-4-formyl- α -methylcinnamat

a) Mono-N,N-dimethylhydrazino-terephthaldehyd:

In eine Lösung von 75 g Terephthaldehyd in 800 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise eine Lösung aus 42 cm³ N,N-Dimethylhydrazin in 50 cm³ Tetrahydrofuran so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 30°C zu gehalten wird. Bei Beendigung der Zugabe rührt man für 2 Stunden bis der Ausgangsterephthaldehyd vollständig verschwunden ist. Nach Abdampfen des Tetrahydrofurans und Kristallisation des Produktes in Heptan erhält man 93 g Mono-N,N-dimethylhydrazino-terephthaldehyd der eine geringe Menge von Di-N,N-dimethylhydrazino-terephthaldehyd enthält. Das Produkt wird wie in der folgenden Herstellung beschrieben, verwendet.

b) (Ethyl-N,N-dimethylhydrazino)-4-formyl- α -methylcinnamat

In eine Lösung aus 23 cm³ 2-Triethylphosphonopropionat in 400 cm³ Tetrahydrofuran gibt man in kleinen Portionen 4 g Natriumhydrid.

Bei Beendigung der Zugabe rührt man für weitere 2 Stunden und gibt anschließend unter Lichtabschluß 12 g Mono(N,N-dimethylhydrazin)-terephthaldehyd, hergestellt in (a) oben, in einer Lösung von 100 cm³ Tetrahydrofuran zu und hält die Temperatur unter 30°C. Bei Beendigung der Zugabe rührt man für etwa eine weitere Stunde bis der Ausgangsaldehyd vollständig verschwunden ist. Das Reaktionsgemisch gießt man in eine Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Phasen wäscht man, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck. Man erhält 15 g eines Öls, dessen ¹H N.M.R. Spektrum bei 80 MHz der erwarteten Struktur entspricht und das ungereinigt für die folgende Herstellung verwendet wird.

c) Ethyl-4-formyl- α -methylcinnamat

In eine Lösung aus 12 g Ethyl-(N,N-dimethylhydrazino)-4-formyl- α -methylcinnamat, hergestellt in (b) oben, in 150 cm³ Toluol, gibt man 28 cm³ wässriges Glyoxal (6,2 M) und etwa 1 cm³ konzentrierte HCl. Die Lösung hält man bei 70°C für 2 Stunden bis das Ausgangsprodukt vollständig verschwunden ist. Die organische Phase dekantiert man ab, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck. Nach Reinigung durch Kieselgelchromatographie (Eluierungsmittel: Hexan-Ethylacetat, 8-2) erhält man 6 g Ethyl-4-formyl- α -methylcinnamat, dessen ¹H NMR 80 MHz Spektrum der erwarteten Struktur entspricht. Schmelzpunkt (Fp): 42–43°C.

Beispiel I

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-methyl-benzoat

(Verbindungen der Formel (II), worin: $n = 0$, $x = -O-$, R' und $R'' = \text{oxo}$, $R_n = -OCH_3$)
In eine bei einer Temperatur von 5°C gerührte Lösung aus 4 g (0,0246 Mol) von 4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-benzopyran und 5,9 g (0,0296 Mol) dem Chlorid der Methoxy-4-carbonyl-benzoesäure in 120 cm³ wasserfreiem

1,2-Dichlor-ethan gibt man in kleinen Portionen 7,3 g (0,0543 Mol) Aluminiumchlorid. Man rührt nach Beendigung der Zugabe für eine weitere halbe Stunde. Nach einer Nacht bei Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis. Die organische Phase dekantiert man ab und die wässrige Phase extrahiert man mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck. Den erhaltenen Feststoff löst man in Hexan. Die Kristalle filtriert man ab und trocknet. Man erhält 5 g weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 102°C.

Beispiel II

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure

(Verbindung der Formel (II) worin: $n = 0$, $X = -O-$, R' und $R'' = \text{Oxo}$, $R_3 = -OH$).

Eine Mischung aus 4,3 g des Esters erhalten in Beispiel I und 1,3 g 85%iges Kaliumcarbonat in 80 cm³ Ethanol hält man unter Rückfluß für 2 Stunden. Der Ethanol wird anschließend durch Abdampfen im Vakuum entfernt. Den Rückstand nimmt man mit 100 cm³ Wasser wieder auf und säuert durch Zugabe von konzentrierter HCl an. Die erwartete Säure präzipitiert aus. Sie wird abfiltriert, getrocknet und anschließend aus einer Mischung Diisopropylether-DMF umkristallisiert. Man erhält 2,5 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure mit einem Schmelzpunkt von 199°C.

Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₁₉H₁₈O₄

	C	H	O
Berechnet:	73,53	5,85	20,62
Gefunden:	73,52	5,85	20,68

Beispiel III

Herstellung von N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzamid

(Verbindung der Formel (II) worin: $n = 0$, $X = -O-$, R' und $R'' = \text{Oxo}$, $R_3 = -NHC_2H_5$).

Zu einer Suspension aus 1 g der Säure, erhalten im Beispiel II, in 100 cm³ wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0,750 g (1,4 Äquivalente) Carbonyldiimidazol. Man rührt die Lösung für eine Stunde und gibt anschließend 2,5 cm³ wasserfreies Ethylamin zu. Das Reaktionsgemisch läßt man für eine Nacht stehen. Die Dichlorethanphase wäscht man mit einer Ammoniumchloridlösung, trocknet und konzentriert anschließend unter vermindertem Druck.

Das erwartete Produkt reinigt man durch Kieselgelchromatographie (Eluierungsmittel Hexan/Ethylacetat 8/2). Man erhält ein weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 140°C. Das ¹H NMR Spektrum entspricht N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzamid.

Beispiel IV

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-methylbenzoat

(Verbindung der Formel II, worin: $n = 0$, $X = -S-$, R' und $R'' = \text{Oxo}$, $R_3 = -OCH_3$).

In eine bei 5°C gerührte Lösung aus 2,45 g (0,0123 Mol) Methoxy-4-carbonyl-benzoylchlorid und 2 g (0,0112 Mol) 4,4-Dimethyl-3,4-dihydrobenzothiopyran in 25 cm³ wasserfreiem 1,2-Dichlorethan gibt man tropfenweise 1,8 cm³ Zinnchlorid zu. Das Reaktionsgemisch läßt man für 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man gibt tropfenweise 30 cm³ 2 N HCl zu.

Die organische Phase dekantiert man ab und die wässrige Phase extrahiert man mit Dichlormethan. Die organischen Phasen vereint man, wäscht anschließend mit einer Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Durch Konzentration der organischen Phasen unter vermindertem Druck und Behandlung des rohen Reaktionsgemisches in heißem Hexan erhält man 1,1 g weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 85°C.

Das ¹H NMR Spektrum entspricht (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-methylbenzoat.

Beispiel V

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure

(Verbindung der Formel II, worin: $n = 0$, $X = -S-$, R' und $R'' = \text{Oxo}$, $R_3 = -OH$).

Eine Mischung aus 1 g des Esters, erhalten in Beispiel IV, und 500 mg 85%igem Kaliumcarbonat in 50 cm³ Alkohol hält man unter Rückfluß für 2 Stunden. Anschließend eliminiert man den Ethanol durch Abdampfen im Vakuum. Den Rückstand nimmt man mit 75 cm³ Wasser auf und säuert durch Zugabe von konzentrierter HCl an. Die erwartete Säure präzipitiert aus. Man filtriert ab, trocknet und kristallisiert in einer Mischung aus Diisopro-

benzoesäure mit einem Schmelzpunkt von 211°C.
Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum entspricht der erwarteten Struktur.

Elementaranalyse C₁₉H₁₅O₃S

	C	H	O	S
Berechnet:	69,91	5,56	14,71	9,82
Gefunden:	69,68	5,50	14,38	9,77

Beispiel VI

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat

(Verbindung der Formel III, worin: X = —S—, R₁ = R₂ = —CH₃, R₃ = R₄ = H, R' und R'' = Oxo, R₅ = —OCH₃).

In eine Lösung aus 7,2 g (0,04 Mol) 4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-benzothiopyran (4,4-Dimethyl-thiochroman) und 10 g (0,04 Mol) des Chlorids von 6-Methoxycarbonyl-naphthalin-2-carbonsäure in 800 cm³ wasserfreiem Dichlormethan gibt man in kleinen Portionen 8,05 g (0,06 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid. Die Reaktionsmischung läßt man eine Nacht bei Raumtemperatur stehen und gießt sie anschließend in 1000 cm³ Eiswasser. Die organische Phase dekantiert man ab. Die wässrige Phase extrahiert man mit 300 cm³ Dichlormethan. Die organischen Phasen vereinigt man, wäscht mit Natriumbicarbonat, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert anschließend unter vermindertem Druck. Das erwartete Produkt reinigt man durch Kieselgelchromatographie (Eluierungsmittel: Dichlormethan/Hexan). Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man 5,2 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methylcarboxylat. Das erhaltene Produkt ist ein weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 136–138°C.

Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₄H₂₂O₃S

	C	H	O	S
Berechnet:	73,81	5,68	12,29	8,21
Gefunden:	73,60	5,66	12,02	8,10 8,33

Beispiel VII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure

(Verbindung der Formel III worin: X = —S—, R₁ = R₂ = —CH₃, R₃ = R₄ = H, R' und R'' = Oxo, R₅ = —OH).

Eine Suspension aus 4,5 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat, erhalten in Beispiel VI, rührt man für 4 Stunden in einer Mischung aus 100 cm³ Ethanol und 100 cm³ 6N wässrigen Kaliumcarbonat bei einer Temperatur zwischen 50 und 60°C. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser entfernt man den Ethanol durch Abdampfen im Vakuum. Die erhaltene wässrige Phase wird auf 0 bis 5°C abgekühlt, anschließend durch Zugabe von 6N HCl auf pH = 1 angesäuert. Das erhaltene Präzipitat filtriert man ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 80°C über Kaliumcarbonat. Nach Umkristallisation in Methylethylketon erhält man 1,8 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure. Das erhaltene Produkt ist ein weißes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 258–259°C.

Das ¹H NMR bei 250 MHz stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₃H₂₀O₃S

	C	H	O	S
Berechnet:	73,37	5,35	12,75	8,50
Gefunden:	73,47	5,41	12,94	8,36

Beispiel VIII

Herstellung von N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid

(Verbindung der Formel III, worin: X = —S—, R₁ = R₂ = —CH₃, R₃ = R₄ = H, R' und R'' = Oxo, R₅ = —NH—C₂H₅).

Eine Suspension aus 500 mg (1,32 mMol) (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure, erhalten in Beispiel VII, und 240 mg (1,5 mMol) N,N-Carbonyl-diimidazol in 50 cm³ wasser-

freiem Dichlormethan rührt man bei Raumtemperatur für 3 Stunden. Anschließend gibt man 0,50 cm³ (Überschuß) wasserfreies Ethylamin zur erhaltenen Lösung zu. Nach 3 stündigem Rühren gießt man das Reaktionsgemisch in 100 cm³ Wasser und extrahiert mit Dichlormethan.

Die organische Phase wäscht man mit 50 cm³ 1N HCl und 50 cm³ Wasser, anschließend trocknet man über Magnesiumsulfat und dampft zur Trockne ein. Das ungereinigte Amid reinigt man durch Kieselgelchromatographie (Eluierungsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat). Man erhält 400 mg eines weißen Puders von N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-6-carbonylnaphthalin-2-carboxamid mit einem Schmelzpunkt v n 208–209°C.

Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₃H₂₁NO₂S

	C	H	N	O	S
Berechnet:	74,71	6,24	3,41	7,93	7,93
Gefunden:	74,31	6,25	3,39	7,80	7,88

Beispiel IX

Herstellung von (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonylnaphthalin-2-methyl-carboxylat

(Verbindung der Formel III, worin: X = –O–, R₁ = R₂ = H, R₃ = R₄ = CH₃, R' und R'' = Oxo, R₅ = –OCH₃).

In eine Suspension aus 1,62 g (10 mMol) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-benzopyran und 2,5 g (10 mMol) 6-Methoxycarbonylnaphthalin-2-carbonsäure-chlorid in 60 cm³ wasserfreiem 1,2-Dichlorethan gibt man portionsweise über 45 Minuten 2 g (15 mMol) wasserfreies Aluminiumchlorid. Die Mischung rührt man für 5 Stunden bei Raumtemperatur und gießt sie anschließend in 150 cm³ angesäuertes Eiswasser. Die organische Phase dekantiert man ab. Die wässrige Phase extrahiert man anschließend einmal mit 100 cm³ 1,2-Dichlorethan. Die Dichlorethan-Phasen vereinigt man, wäscht mit Natriumbicarbonat, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert anschließend. Den erhaltenen Feststoff reinigt man durch Chromatographie über Kieselgel 60 in einer Mischung aus Dichlormethan/Toluol (70/30) und kristallisiert in Isopropanol um. Man erhält 1,4 g (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonylnaphthalin-2-methyl-carboxylat als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 167°C.

Das ¹H 60 MHz NMR Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₄H₂₂O₄

	C	H	O
Berechnet:	76,98	5,92	17,09
Gefunden:	76,87	5,90	16,94

Beispiel X

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonylnaphthalin-2-methyl-carboxylat

(Verbindung der Formel III, worin: X = –O–, R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = R₄ = H, R' und R'' = Oxo, R₅ = –OCH₃).

In eine Suspension aus 1,4 g (8,6 mMol) 4,4-Dimethyl-3,4-benzopyran und 2,15 g (8,6 mMol) Methoxy-6-carbonylnaphthalin-2-carbonsäurechlorid in 40 cm³ 1,2-Dichlormethan, gibt man portionsweise über 40 Minuten 1,6 g (12 mMol) wasserfreies Aluminiumchlorid. Die Mischung rührt man für 4 Stunden bei Raumtemperatur und gießt sie anschließend in 100 cm³ angesäuertes Eiswasser. Die organische Phase dekantiert man ab, die wässrige Phase extrahiert man dann einmal mit 100 cm³ 1,2-Dichlorethan. Die Dichlorethan-Phasen vereinigt man, wäscht mit Natriumbicarbonat, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck. Den erhaltenen Feststoff reinigt man durch Chromatographie über Kieselgel 60 in einer Mischung aus Dichlormethan/Toluol (70/30). Man erhält 1,25 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonylnaphthalin-2-methyl-carboxylat als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 129°C.

Das ¹H NMR 60 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₄H₂₂O₄

	C	H	O
Berechnet:	76,98	5,92	17,09
Gefunden:	76,84	5,97	17,15

Herstellung von (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure

(Verbindung der Formel III, worin bedeuten: $X = -O-$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = R_4 = -CH_3$, R' und $R'' = Oxo$, $R_s = -OH$).

Man rührt eine Suspension aus 0,9 g (2,4 mMol) (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat, erhalten in Beispiel IX, für 2 Stunden in einer Mischung aus 15 cm³ Alkohol und 15 cm³ 6 N wässrigem Kaliumcarbonat unter Rückfluß. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser eliminiert man den Alkohol durch Abdampfen im Vakuum. Die erhaltene wässrige Phase verdünnt man auf 250 cm³, kühlt auf 0–5°C ab, säuert anschließend durch Zugabe von 15 cm³ 12 N HCl an. Das erhaltene Präzipitat filtriert man ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 80°C über Kaliumcarbonat.

Nach Umkristallisation in 60 cm³ Isopropanol, anschließend 100 cm³ Methanol erhält man 0,66 g (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 269°C.

Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₇H₂₀O₄

	C	H	O
Berechnet:	76,65	5,59	17,76
Gefunden:	76,65	5,63	17,70

Beispiel XII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure

(Verbindung der Formel III, worin bedeuten: $X = -O-$, $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$, R' und $R'' = Oxo$, $R_s = -OH$).

Eine Suspension aus 0,9 g (2,4 mMol) (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-methyl-carboxylat, erhalten in Beispiel X, rührt man unter Rückflußerhitzung für 2 Stunden in einer Mischung aus 15 cm³ Alkohol und 15 cm³ 6 N wässrigem Kaliumcarbonat. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser entfernt man den Alkohol durch Abdampfen im Vakuum. Die wässrige Phase verdünnt man auf 200 cm³, kühlt auf 0–5°C ab, anschließend säuert man durch Zugabe von 15 cm³ 12 N HCl an. Das erhaltene Präzipitat filtriert man ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 80°C über Kaliumcarbonat.

Nach Umkristallisation in 40 cm³ Isopropanol erhält man 0,68 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 253°C.

Das ¹H NMR 250 MHz Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₇H₂₀O₄

	C	H	O
Berechnet:	76,65	5,59	17,76
Gefunden:	76,70	5,66	17,81

Beispiel XIII

Herstellung von

trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]-α-methyl-ethylcinnamat

(Verbindung der Formel II, worin bedeuten: $X = -S-$, $n = 1$, $R' = OH$, $R'' = H$, $R_s = -OC_2H_5$).

Man gibt eine Lösung aus 2,7 g (0,0105 Mol) 6-Brom-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-benzothiopyran in 75 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran zu 700 mg Magnesium. Man erwärmt unter Rückfluß bis das Magnesium verschwunden ist. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und gibt tropfenweise eine Lösung aus 11 g 4-Formyl-α-methyl-ethylcinnamat, erhalten in Beispiel B, in 20 cm³ Tetrahydrofuran zu. Nach Beendigung der Zugabe rührt man die Mischung bei 0°C für etwa 30 Minuten, anschließend bei Raumtemperatur für 2 Stunden. Dann gießt man die Reaktionsmischung in 200 cm³ einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, anschließend extrahiert man mit Ether, wäscht die organische Phase, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck.

Das erhaltene Produkt reinigt man durch Kieselgelchromatographie (Eluierungsmittel: Heptan-Ethylacetat 9:1).

Man gewinnt 1,9 g eines Öles, dessen ¹H 80 MHz NMR Spektrum mit der erwarteten Struktur von trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]-α-methyl-ethylcinnamat übereinstimmt.

Beispiel XIV

Herstellung von trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]- α -methyl-Zimtsäure

(Verbindung der Formel II, worin bedeuten: X = -S-, n = 1, R' = OH, R'' = H, R₃ = OH.

Eine Lösung aus 1,8 g trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]- α -methyl-ethylcinnamat, erhalten in Beispiel XIII, erhitzt man auf 40°C in einer Mischung aus 200 cm³ Ethylalkohol und 100 cm³ 6 N wässrigem Kaliumbicarbonat bis das Ausgangsprodukt verschwunden ist.

Den Ethanol dampft man unter vermindertem Druck ab und den Rückstand nimmt man in 300 cm³ Wasser auf. Die Mischung kühlt man auf 0°C ab und säuert mit einer Lösung aus 3 N HCl an.

Das erwartete Produkt extrahiert man mit Ethylether und wäscht die organische Phase, trocknet über Magnesiumsulfat, anschließend konzentriert man unter vermindertem Druck.

Durch Kristallisation in Hexan erhält man 1,1 g trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl]- α -methyl-Zimtsäure mit einem Schmelzpunkt von 135°C.

Beispiel XV

Herstellung von [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl-6)-hydroxy-methyl]-6-naphthalin-2-carbonsäure

(Verbindung der Formel III, worin bedeuten: X = -O-, R' = OH, R'' = H, R₁ = R₄ = H, R₅ = OH).

In eine Lösung aus 0,72 g (2 mMol) (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure in 25 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran, gerührt bei Raumtemperatur, gibt man 0,3 g (8 mMol) Natriumborhydrid.

Nach Rühren für eine Nacht kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0–5°C ab, säuert anschließend langsam durch Zugabe von 0,1 N HCl an und extrahiert mit Ethylether. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein.

Nach Umkristallisation in einer Hexan/Ethylacetatmischung erhält man 0,65 g [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl-6)-hydroxymethyl]-6-naphthalin-2-carbonsäure als weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 173–174°C.

Das IR und ¹H 50 MHz NMR Spektrum stimmen mit der erwarteten Struktur überein.

Beispiel XVI

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxy-methyl-methylbenzoat

(Verbindung der Formel II, worin bedeuten: X = -S-, n = 0, R' = OH, R'' = H, R₅ = OCH₃).

In eine Lösung aus 5 g (0,0195 Mol) 6-Brom-4,4-dimethyl-3,4-dihydrobenzothiopyran in 50 cm³ wasserfreiem THF gibt man 0,55 g Magnesium. Die Reaktion leitet man durch Erwärmen ein, anschließend hält man das Reaktionsgemisch unter Rückfluß des THF etwa 1 Stunde bis das Magnesium vollständig verschwunden ist. Das Reaktionsgemisch kühlt man auf 0°C ab und gießt unter Luftabschluß das Organomagnesium in einen Tropftrichter. Man gibt das Produkt tropfenweise in eine Lösung aus 1,8 g 4-Formyl-methylbenzoat in etwa 150 cm³ wasserfreiem THF bei 0°C. Während der Zugabe sollte die Temperatur 5°C nicht übersteigen. Bei Beendigung der Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch für 2 Stunden, anschließend läßt man es über Nacht stehen.

Man gießt das Reaktionsgemisch in 100 cm³ einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, anschließend extrahiert man 3 mal mit 100 cm³ Ethylether.

Die organische Phase wäscht man mit einer mit Wasser verdünnten Ammoniumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck.

Das erwartete Produkt reinigt man durch Kieselgelchromatographie. Eluierungsmittel: Heptan/Ethylacetat 8/2).

Man isoliert 1,3 g eines gelben Öls dessen ¹H NMR 80 MHz Spektrum mit der erwarteten Struktur übereinstimmt.

Beispiel XVII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethylbenzoesäure

(Verbindung der Formel II worin bedeuten: X = -S-, n = 0, R' = OH, R'' = H und R₅ = OH)

In eine Lösung aus 1 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl-methylbenzoat in 100 cm³ Ethylalkohol gibt man 30 cm³ einer 6 N wässrigen Kaliumcarbonatlösung. Das Reaktionsgemisch hält man unter Rühren bei etwa 40°C für 1 Stunde bis das Ausgangsprodukt vollständig verschwunden ist.

Den Alkohol dampft man unter vermindertem Druck ab, die wässrige Phase verdünnt man mit 100 cm³ Wasser, kühlt auf 0°C ab und säuert mit konzentrierter HCl an. Das erhaltene Präzipitat filtriert man ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Die erwartete Säure reinigt man durch Umkristallisieren in einer Mischung aus Toluol-Hexan. Man gewinnt 600 mg eines weißen, bei 139°C schmelzenden Pulvers.

Das ¹H NMR 80 MHz-Spektrum stimmt mit (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-hydroxymethyl-benzoesäure überein.

	C	H	O	S
Berechnet:	69,48	6,14	14,62	9,76
Gefunden:	69,05	6,22	14,17	9,04

Beispiel XVIII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-1,1-dioxyd-6-benzothio-pyranil)-4-carbonyl-benzoesäure

(Verbindung der Formel II worin bedeuten: X = -S-, n = 0, R' und R'' = Oxo, R₁ = OH).

In eine Lösung aus 300 mg (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranil)-4-carbonyl-benzoesäure in 50 cm³ Ameisensäure gibt man 0,25 cm³ 30%iges Wasserstoffperoxid. Die Reaktionsmischung rührt man für 4 Stunden, anschließend dampft man die Ameisensäure teilweise ab. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf und extrahiert das erwartete Produkt mit 3 x mit 50 cm³ Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man ausreichend, anschließend trocknet man über Magnesiumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck.

Den Rückstand kristallisiert man in einer Mischung aus Hexan-Toluol. Man erhält 150 mg (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-1,1-dioxyd-6-benzothiopyranil)-4-carbonyl-benzoesäure mit einem Schmelzpunkt von 175°C.

Das ¹H 80 MHz NMR-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Beispiel XIX

Herstellung von N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid

Verbindung der Formel III worin bedeuten: X = -O-, R₁ = R₂ = -CH₃, R₃ = R₄ = H, R' und R'' = oxo, R₅ = NHEt).

Eine Suspension aus 1,98 g (5,5 mMol), (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure und 1,07 g (6,6 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol in 50 cm³ wasserfreiem Dichlormethan rührt man bei Raumtemperatur für 1 Stunde. Anschließend gibt man 0,5 cm³ (7,15 mMol) wasserfreies Ethylamin zu und rührt für 3 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch verdünnt man mit 30 cm³ Dichlormethan, anschließend wäscht man nacheinander mit 25 cm³ 1 N HCl, dann 3 mal mit 25 cm³ Wasser. Die Dichlormethanphase trocknet man über Natriumsulfat, anschließend dampft man zur Trockne unter vermindertem Druck ein. Das rohe Amid reinigt man durch Chromatographie über Kieselgel 60 in einer Mischung des Eluierungsmittels Essigsäure/Dioxan/Toluol 2/8/90, gefolgt von einer Umkristallisation in einer Mischung aus Isopropylether/Aceton. Nach Trocknung erhält man 1,1 g N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid in Form eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Das ¹H NMR 250 MHz-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse C₂₅H₂₅NO₃

	C	H	N	O
Berechnet:	77,49	6,50	3,61	12,39
Gefunden:	77,31	6,55	3,70	12,67

Beispiel XX

Herstellung von N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carboxamid

(Verbindung der Formel II worin bedeuten: X = -O-, R₁ = R₂ = -CH₃, R₃ = R₄ = H, R' = OH, R'' = H, R₅ = NHEt)

In eine Lösung aus 116 mg (0,3 mMol) N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-carbonyl-naphthalin-2-carboxamid in 10 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man 45 mg (1,1 mMol) Natriumborhydrid und erwärmt die Mischung unter Rühren zum Rückfluß bis die Umsetzung vollständig ist (12 Stunden). Das Reaktionsgemisch kühlt man auf 0 bis 5°C ab, säuert langsam durch Zugabe von 0,1 N HCl an und extrahiert anschließend mit Ethylether. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein. Den erhaltenen wachsartigen Feststoff reinigt man durch Kieselgel 60 Chromatographie (20 g) in einer Mischung des Eluierungsmittels Toluol/Dichlormethan/Ethylacetat 30/40/30, gefolgt von einer Umkristallisation in Hexan, das eine Spur Aceton enthält. Nach Trocknung erhält man 90 mg N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranil)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carboxamid in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 92-95°C.

Das ¹H 250 MHz NMR-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse $C_{21}H_{19}NO_4$

	C	H	N	O
Berechnet:	77,09	6,99	3,60	12,32
Gefunden:	77,11	6,99	3,72	12,48

Beispiel XXI

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan.

(Verbindung der Formel III worin bedeuten: $X = -O-$, $R_1 = R_2 = -CH_3$, $R_3 = R_4 = H$, $R' = R'' = H$, $R_5 = OH$)

In eine Suspension aus 1 g (15 mMol) pulverförmigen Zink in 10 cm³ Eisessig gibt man 360 mg (1 mMol) (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure und erwärmt für eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend gibt man tropfenweise 1,5 cm³ 12 N HCl zu und hält für weitere 30 Minuten unter Rückfluß. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 20 cm³ 6 N HCl extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (2 mal 25 cm³). Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter vermindertem Druck. Den erhaltenen ungereinigten gelben Feststoff reinigt man durch Kieselgel 60 Chromatographie im Elutionsmittelgemisch Dichlormethan/Tetrahydrofuran 95/5, gefolgt von einer Umkristallisation in einer Hexan/Acetonmischung. Man erhält anschließend nach Trocknung 210 mg (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan in Form von weißen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 202°C.

Das ¹H 80 MHz NMR-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse $C_{21}H_{19}O_4$

	C	H	O
Berechnet:	79,74	6,40	13,86
Gefunden:	79,67	6,28	13,98

Beispiel XXII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxy-methyl-naphthalin-2-carbinol

(Verbindung der Formel I worin bedeuten: $X = -O-$, $n = 1$, $R_1 = R_2 = -CH_3$, $R_3 = R_4 = R_5 = H$, $R' = OH$, $R'' = H$, $R_6 - R_7 - CH = CH-$, $R = -CH_2OH$)

In eine Lösung aus 125 mg (3 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran, gekühlt auf -20°C gibt man portionsweise über 5 Minuten 360 mg (1 mMol) (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure. Nach 2 Stunden Rühren läßt man auf Raumtemperatur ansteigen, kühlt das Reaktionsgemisch auf 0°C ab, säuert durch langsame Zugabe von 0,1 N HCl an und extrahiert mit Ethylether. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein. Das ungereinigte Produkt reinigt man durch Kieselgel 60 Chromatographie in einer Eluierungsmischung aus Essigsäure/Dioxan/Toluol 2/8/90. Nach Abdampfen und längerem Trocknen erhält man 0,26 g (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carbinol in Form eines farblosen dicken Öls.

Das ¹H 80 MHz NMR-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Elementaranalyse $C_{21}H_{23}O_4$

	C	H	O
Berechnet:	79,28	6,94	13,78
Gefunden:	79,14	6,90	14,02

In der Chromatographie trennt man gleicherweise 50 mg (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-2-formyl-naphthalin ab, dessen Herstellung in Beispiel XXIII beschrieben ist.

Beispiel XXIII

Herstellung von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-2-formyl-naphthalin

(Verbindung der Formel III worin bedeuten: $X = -O-$, $R_1 = R_2 = -CH_3$, $R_3 = R_4 = R_5 = H$, R' und $R'' = oxo$)

In eine Lösung aus 120 mg (0,34 mMol) von (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-hydroxymethyl-naphthalin-2-carbinol, beschrieben im Beispiel XXII, gibt man 220 mg (1,03 mMol) Pyridiniumchlorchromat zu und rührt 40 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend dampft man das Reaktionsgemisch zur Trockne ein und chromatographiert über Kieselgel 60 in einer Eluierungsmischung aus Essigsäure/Dioxan/Toluol 2/8/90.

erhält nach Trocknung 70 mg (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-6-carbonyl-2-formyl-naphthalin in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 151°C.
Das ¹H 250 MHz NMR-Spektrum stimmt mit der erwarteten Struktur überein.

Zubereitungsbeispiele

A. Für die orale Verabreichung:

Beispiel 1 — Tablette von 0,2 g

(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure (Beispiel II)	0,005 g
Stärke	0,114 g
Bicalciumphosphat	0,020 g
Siliciumdioxid	0,020 g
Lactose	0,030 g
Talg	0,010 g
Magnesiumstearat	0,005 g

In diesem Beispiel kann die aktive Verbindung durch die gleiche Menge einer Verbindung des Beispiels VII ersetzt werden.

Beispiel 2 — Trinkbare Suspension in Ampullen von 5 ml

N-Ethyl-(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4-carbonyl-benzamid (Beispiel III)	0,001 g
Glycerin	0,500 g
Sorbit (70%)	0,500 g
Natriumsaccharinat	0,010 g
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,040 g
Aromast ff	
gereinigtes Wasser q.s.p.	5,000 ml

In diesem Beispiel kann die aktive Verbindung durch die gleiche Menge einer Verbindung des Beispiels VI ersetzt werden.

B. Für die topische Verabreichung:

Beispiel 3 — Salbe

(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothiopyranyl)-4-carbonyl-benzoesäure (Beispiel V)	0,020 g
Isopropylmyristat	81,700 g
flüssiges Vaselineöl	9,100 g
Siliciumdioxid, verkauft von DEGUSSA unter der Bezeichnung "Aerosil 200"	9,180 g

In diesem Beispiel kann die aktive Verbindung durch 0,005 g der Verbindung des Beispiels II ersetzt werden.

Beispiel 4 — anti-seborrhoische Creme

Polyoxyethylenstearat (40 Mol Ethylenoxid) verkauft unter der Bezeichnung "Myrj 52" von der Firma "Atlas"	4,00 g
Mischung von Sorbitol und Sorbitanlaurylester, polyoxyethyleniert mit 20 Mol Ethylenoxid, verkauft unter der Bezeichnung "Tween 20" von der Firma "Atlas"	1,8 g
Mischung aus Mono- und Diglycerolstearat, verkauft unter der Bezeichnung "GELEOL" von der Firma "GATTEFOSSE"	4,2 g
Propylenglycol	10,0 g
n-Butylhydroxyanisol	0,01 g
n-Butylhydroxytoluol	0,02 g
Cetylstearylalkohol	6,2 g
Konservierungstoffe	
Perhydroqualen	18 g

Mischung aus Caprinsäure/Caprylsäure-Triglyceride, verkauft unter der Bezeichnung "Migly 1812" von der Firma "Dynamit Nobel"	4,0 g
S-Carboxymethylcystein	3,0 g
Triethanolamin 99%	2,5 g
(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-4- carbonyl-benzoesäure (Beispiel II)	0,10 g
Wasser qsp	100 g

In diesem Beispiel kann die aktive Verbindung des Beispiels II durch die gleiche Menge der Verbindung [(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-hydroxymethyl]-6-naphthalin-2-carbonsäure (Beispiel XV).

Beispiel 5 — Anti-seborrhoische Creme

Polyoxiethylenstearat (40 Mol) Ethylenoxid, verkauft unter der Bezeichnung "Myrj 52" von der Firma "Atlas"	4,0 g
Mischung der Sorbitollaurin und Sorbitanlaurylester, polyoxiethyliert mit 20 Mol Ethylenoxid, verkauft unter der Bezeichnung "Tween 20" von der Firma "Atlas"	1,8 g
Mischung der Mono- und Diglycerolstearate, verkauft unter der Bezeichnung "GELEOL" von der Firma "GATTEFOSSE"	4,2 g
Propylenglycol	10,0 g
Butylhydroxyanisol	0,01 g
Butylhydroxytoluol	0,02 g
Cetylstearylalkohol	6,2 g
Konservierungsstoffe	
Perhydrosqualen	18,0 g
Caprinsäure/Caprylsäure-Triglyceride, verkauft unter der Bezeichnung "Miglyol 812" von der Firma "Dynamit Nobel"	4,0 g
5-Amino-5-carboxy-3-thia-pentanoat von 2-Benzylthio-ethylammonium	3,0 g
N-Ethyl-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-6- benzothiopyranyl)-6-carbonyl-naphthalin- 2-carboxamid (Beispiel VIII)	0,1 g
Wasser qsp	100 g

Beispiel 6 — Lotion für die Haare

Propylenglycol	20,0 g
Ethanol	34,87 g
Polyethylenglycol MW ₄₀₀	40,0 g
Wasser	4,0 g
Butylhydroxyanisol	0,01 g
Butylhydroxytoluol	0,02 g
(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)- 6-carbonyl-naphthalin-2-carbonsäure (Beispiel XII)	0,010 g
Minoxidil	1,0 g

Beispiel 7 — Anti-Akne-Gel

trans[(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzothio- pyranyl)-4-hydroxymethyl]- α methyl-cinnamat (Beispiel XIV)	0,20 g
Isopropylalkohol	40,0 g
Polymeres der Acrylsäure, verkauft unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940" von der Firma "GOODRICH CHEMICAL CO"	1,0 g
Triethanolamin 99%	0,6 g
Butylhydroxyanisol	0,01 g
Butylhydroxytoluol	0,02 g
Tioxolon	0,5 g
Propylenglycol	8,0 g
gereinigtes Wasser qsp	100 g

37 08 060

Beispiel 8 — Anti-Akne-Gel

(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-6-benzopyranyl)-1-(6-carboxy-2-naphthyl)-1-methan	0,05 g
Hydroxypropylcellulose, vertrieben unter der Bezeichnung "KLUCEL HF" von der Firma "HERCULES"	2,00 g
Wasser/Ethanol (20 : 80) qsp	100,00 g